



## American Pancreatic Association

# 50-ÅRSJUBILUM MED FOKUS PÅ

Mötet var denna gång – som de tidiga gångerna man genomfört mötet på Hawaii – hållet tillsammans med Japan Pancreatic Society, vilket var en av grunderna till det stora antalet deltagare – fler än tusen betalande.

**D**et låter exklusivt att lägga ett vetenskapligt möte på Hawaii, men vulkanön Maui med cirka 150 000 invånare erbjuder i övrigt inte mycket utöver vackra vyer, mild värme, badande, god mat och golfspel (och en vingård) – vilket sannolikt var en orsak till att en stor del av deltagarna faktiskt var på två och ett halvt-dagarsmötet större delen av tiden. Medelåldern på deltagarna var sannolikt sådan att vetenskapliga diskussioner var väl så intressanta som solande vid poolerna.

Jämfört med exempelvis European Pancreatic Club är det amerikanska mötet mycket mer inriktat på basal vetenskap; även de sessioner som kategoriseras som *clinical* är ofta att betraktas som basala, inklusive tämligen avancerad statistik (och powerpoints överlastade med kurvor, statistik och obegripliga bilder). Alla sammanfattningar (abstracts) från mötet (cirka 800) finns redovisade i *Pancreas* 2019; 48:

1401–1563. Redovisningen ska ses endast som vissa nedslag bland allt det presenterade, och enbart rörande cancer, även om man redovisade nyheter om fysiologi, farmakologi, akut och kronisk pankreatit som var minst lika intressanta.

Som ”bifynd” kan påpekas att de unga amerikanska föredragshållarna nästan alltid är enormt mycket mera övertygande/självcentrerade än vad man är van vid avseende europeiska och asiatiska föreläsare – amerikanerna är inlärda att det de talar om är bland det viktigaste som hänt inom den vetenskapliga världen och att deras resultat är värda mycket stor uppmärksamhet. Det var en rad amerikanska och europeiska ”stor-pankreatologer”, vilka dock hellre talar om det som varit än det som kan förväntas komma.

På den kliniska sidan kan också understrykas att allt fler resultat kommer från samarbeten mellan olika kliniker och olika länder, vilket är uppmuntrande. Nedan följer några





# UPPMUNTRANDE SAMARBETEN

nedslag i kavalkaden av nya rön – ibland sedda i ljuset av de gamla.

## EN FRAMGÅNGSHISTORIA

Det kan tyckas som om behandlingen av pankreascancer fortfarande är ett blekt kapitel, men APAs president Margarete Tempero (director of Cancer Center, University of California, San Francisco) beskrev de påtagliga farmakologiska framgångarna:

- 1994 gemcitabine
- 2002 S-1
- 2004 Erlotinib
- 2010 FOLFIRINOX
- 2012 Nab-paclitaxel

Till detta skall också läggas de väsentliga framgångarna med adjuvantbehandling, främst på basen av ESPAC-studierna. ESPAC gav en medianöverlevnad på 28 månader medan FOLFIRINOX kan förväntas ge en median överlevnad på mer än 40 månader.

Tempero gav siffrorna dubbel överlevnadsförlängning med gemcitabin + capecitabin, 3 gånger med gemcitabin + nab-paclitaxel och fem gånger förlängd överlevnad med FOLFIRINOX. Det finns också tre substanser som är i slutstadiet för godkännande i USA: Pembrolizumab (riktat mot MSI tumörer), Larotrecinib (TRK fusion) och Entrectinib (TRK fusion). Utöver detta förväntas inom kort mediciner riktade mot BRCA1 och 2-positiva cancerceller och PLAB2-positiva.

Med avseende på neoadjuvant behandling kan man förvänta sig en *Switching sequence*, vilket innebär att i princip alla blir behandlade med neoadjuvant följt av operation om det finns några belegg för att canceren svarat på behandlingen. Detta kommer att öka möjligheten för R0-resektion och sannolikt att några överförs från R2 till R1. Det kan förväntas att cirka 20 procent av patienterna med lokalt avancerad sjukdom kommer att kunna opereras med en R0-resektion efter neoadjuvant behandling. Man måste dock inse att några kommer att behandlas utan att det vid laparotomi och biopsy kan påvisas någon tumör – den preneoadjuvanta bedömningen var fel.



Föreläsaren ansåg att det idag finns flera alternativ till behandling av pankreascancer och man kan välja med avseende på:

- patientens övriga morbiditet
- behandlingens mål
- vilken grad av toxicitet patienten var beredd att acceptera
- predictive biomarkörer
- förväntade resultat av olika behandlingar

På den negativa sidan skall läggas att dödsfallen i USA idag är flera än dödsfallen i bröstcancer, vilket till största delen beror på att 80 procent av pankreaspatienterna presenterar sig i ett stadium då sjukdomen är avancerad. I detta skede är överlevnaden mediant bara 3 månader – det vill säga som vid icke resektabel esofaguscancer respektive gallblåsecancer. Det har ofta hävdats att detta beror på att cancer är särskilt aggressiv, men detta måste betvivlas. Huvudorsaken är att cancer ger symtom så sent. Huruvida den ger metastaser och är tidigt invasiv – mer än andra gastrointestinala cancerformer – är alltså inte säkerställt. Däremot är det tydligt att pankreascancer cellerna svarar sämre på cellgiftsbehandling, vilket har givit upphov till uttrycket chemoresistent fristad (*sanctuary*). Ett ytterligare – inte sällan avgörande – faktum är att patientens ämnesomsättning skadas i grunden vilket gör att patienterna ofta har förlorat mycket i vikt – en del är utmärklade. Denna marasm svarar dessutom inte på intravenös näringstillförsel, vilket beror på att detta är ett cytokinmedierat fenomen. Det finns däremot studier som visar att NSAID kan motverka cytokinstörningen.

## TARMFLORA VID PANKREASCANCER

Vikas Dudeja, kirurg från University of Miami, diskuterade immunterapi vid pankreascancer med utgångspunkt att melanom och vissa lungcancer idag faktiskt framgångsrikt kan behandlas på detta sätt – närmast revolutionerande. Bakgrunden är spännande; studier på möss har visat att "germ-free" möss med hypoplastiska organ, respektive möss som behandlas med tarmanitiotika kommer att få färre och mindre levermetastaser vid inducerad pankreascancer. Man har antagit att detta berott på att levern ständigt får ett tillflöde av bakterier och bakterierester via portblodet, och att detta på något sätt gör det lättare för blodburna metastaser att fästa i levern. Man visade nu att genom att slå ut tarmfloran med antibiotika minskade tillväxten av lever- och subcutana metastaser från pankreascancer. Flödescytometristudier visade att antibiotika ökade interferon-gamma-producerande T-celler samtidigt som interleukin-producerande T-celler minskade. Det finns också indikationer på att specifika bakteriestammar ökar tumörbördan. Den immunterapikunskap detta har lett till – framgångsrikt på försöksdjur – är en kombination av interferon-gamma och anti-cancer Th-celler<sup>1</sup>.

## FRAMTIDA BEHANDLING

Hana Algül från München berättade om sin syn på vilka möjligheter som finns för utvecklingen av behandlingen av

pankreascancer. Han såg *precision medicine* som den utvecklingslinjen, det vill säga att man inte bara individualiserar terapin patient för patient utan att den dessutom i än högre grad baseras på patofysiologin relaterat till den enskilda patienten. Initialt kommer detta kanske endast att kunna erbjudas ett fåtal patienter, men på sikt kan det stora flertalet få denna behandling.

I den patofysiologiskt baserade behandlingsstrategin inkluderade Algül också möjligheterna att beakta de mutationer man nu med relativt stor säkerhet kan påvisa. Cirka 10 procent av patienterna har en ärftligt definierbar pankreascancer. Visserligen finns det svårigheter att bestämma exempelvis vilken vikt man skall lägga vid RAS-mutationer<sup>2</sup>, men å andra sidan finns det idag dramatiska exempel på hur man med olaparib (egentligen riktat mot ovarialcancer) kunnat hålla en BRCA2-positiv pankreascancer stången länge<sup>3</sup>.

Algül tog också upp frågan om screening för pankreascancer där metaanalyser av 13 studier med 1 317 personer<sup>4</sup> hade givit ett utfall mellan 0 och 75 per 1 000 undersökta med ökad risk för pankreascancer. Man hade då använt EUS, MR och/eller CT. Sammanlagt hade man funnit 18 fall bland 1 156 av personer med hög risk men ingen av 161 personer utan ökad risk. I detta sammanhang bör man också diskutera de eventuella psykosociala – och kirurgiska – skador som kan bli fallet av screeningen.

Slutligen diskuterades artificiell intelligens för diagnostik av pankreascancer<sup>5</sup>, där man dock hittills endast använt bilddiagnostik och tumörmarkörer. I framtiden kan man dock förvänta sig att ytterligare parametrar kan tas in i diagnostiken och att då mindre tumörer – med bättre prognos – kan diagnostiseras. Om detta då kan kombineras med miniinvasiv behandling kan framtiden ha kommit närmare!

## REFERENSER

1. Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, Miller G, Dudeja V. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156: 2097-115.
2. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 828-51.
3. Wang H, Mao C, Li N, Sun L, Zheng Y, Xu N. A case report of a dramatic response to olaparib in a patient with metastatic pancreatic cancer harboring a germline BRCA2 mutation. *Medicine* 2019; 98: e17443.
4. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, Lin JS. Screening for pancreatic cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 445-54.
5. Liu SL, Li S, Guo YT, Zhou YP, Zhang ZD, Li S, Lu Y. Establishment and application of an artificial intelligence diagnosis system for pancreatic cancer with a faster region-based convolutional neural network. *Chin Med J (Eng)* 2019 Nov 22 [Epub ahead of print].

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG





## APA 2019: STORT FOKUS PÅ NEOADJUVANT BEHANDLING

Det är idag väl visat att adjuvant behandling efter resektion av pankreascancer nästan fördubblar överlevnadstiden och dessutom ökar möjligheten till definitiv bot.

**D**et är då lockande att tro att behandling före radikalt syftande operation – neoadjuvantterapi – skulle vara möjlig och då kanske med extrabonusen att tveksamt resektabla tumörer kan opereras bort. Hittills har dock få kontrollerade studier av neoadjuvantterapi presenterats, vilket delvis beror på att patienterna är relativt få och studierna blir komplicerade att genomföra. På årets American Pancreatic Associations möte – nummer 50 i ordningen – var neoadjuvantbehandling vid pankreascancer dock ett av hu-

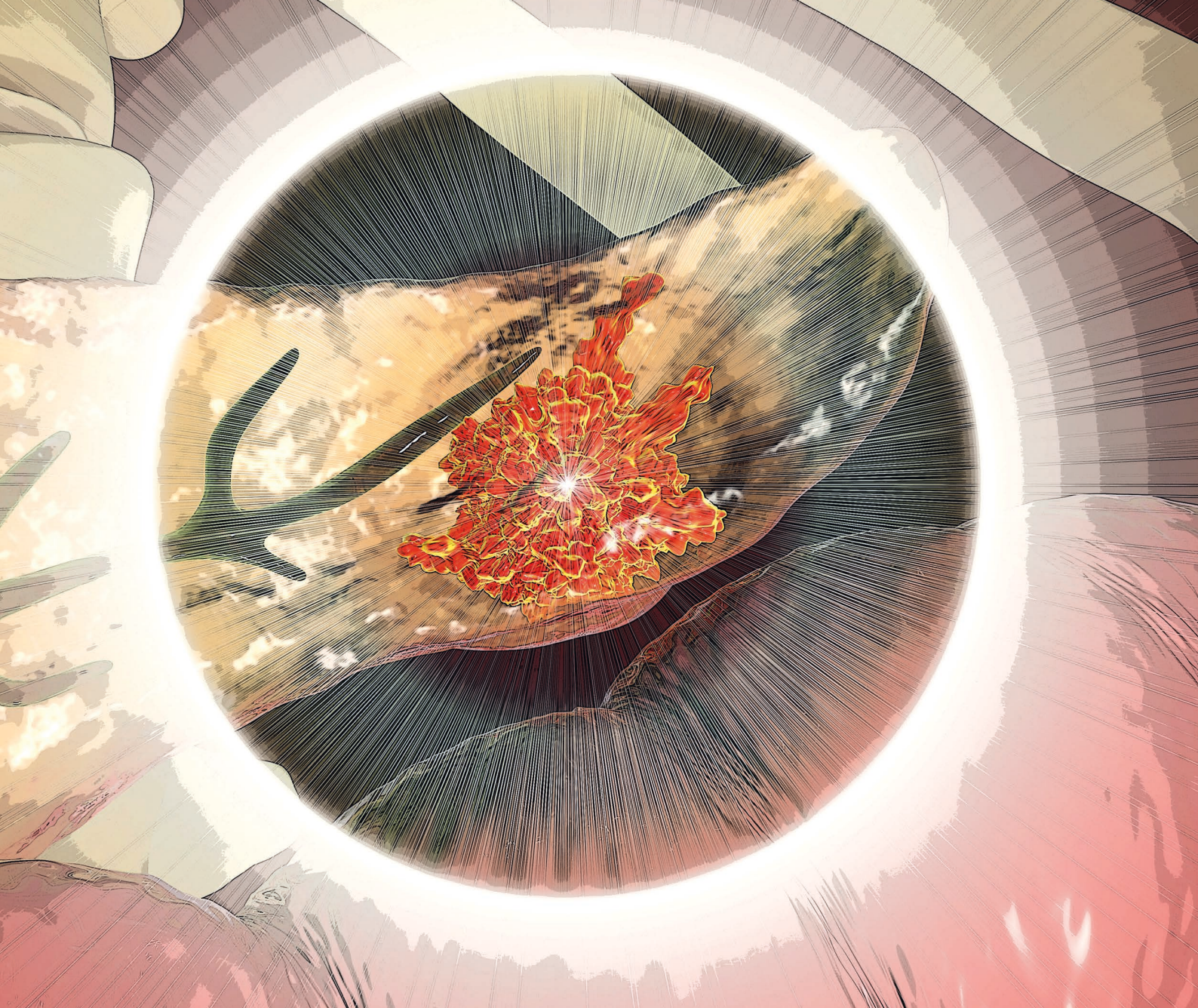
vudämnena. Här redovisas en bråkdel av det sagda från talarstolen.

### USA

#### *Radioterapi*

Från Massachusetts General Hospital (MGH) redovisades resultaten av ”downstaging” av 216 pankreascancrar som opererats 2007–2017 efter radioterapi. Det är känt att sådan neoadjuvantterapi ger ett minskat antal positiva lymfkörtlar





och fler R0-resektioner. Man hade nu jämfört med ett lika stort material från Heidelberg. Stadiindelning gjordes enligt AJCC men före operation och upprepade då tidigare resultat. Man kunde då visa att AJCC-stadiesystemet – i princip lika med TNM – inte längre är optimalt efter neoadjuvant-behandling om prognosen ska ställas. Detta skulle kunna innebära att neoadjuvant är effektivt avseende histologiska data, men att man trots det inte påverkat slutresultatet lika mycket som man önskat. Det kan också önskas att man kunde jämföra preneoadjuvant, postneoadjuvant/peroperativt och postoperativ staging med slutresultatet (exempelvis 2- eller 5-årsöverlevnad) för att utröna när prognostiserande är mest värdefullt – inte minst för att bestämma vilka patienter som bör erbjudas adjuvantterapi. Dessutom måste man nog ta med de neoadjuvantbehandlade som inte blev laparotomierade för att kunna dra kloka synpunkter, eller i vart fall redovisa denna grupp separat<sup>1</sup>.

#### *Skilnader i behandling*

Man studerade 510 patienter, 147 som fått chemoneoadjuvantterapi och 363 som fått adjuvantbehandling med an-

tingen chemo- eller chemoradioterapi på tre amerikanska hög-volymcentra. Nittio procent av patienterna fick FOLFIRINOX eller gemcitabin plus nab-paclitaxel. När man klassificerat sjukdomsgraden ("stadier") var medianöverlevnaden för chemoterapigruppen 54, 39 och 21 månader mot 38, 25 och 18 månader för chemoradioterapigruppen. Ytterligare resultat förväntas komma från denna studie<sup>2</sup>.

#### **JAPAN**

##### *S-1*

Från Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group redovisades en stadium II-studie av neoadjuvantterapi med 51 (av 80 möjliga) patienter med pankreascancer med S-1; en mycket studerad medicin – egentligen en blandning av flera extrakt – i Japan. Efter neoadjuvant och adjuvantbehandling återstod 43 patienter. Tvåårsöverlevnad (*disease free*) var 41 procent och fyraårsöverlevnaden (*overall survival*) var 51 procent. Detta är naturligtvis mycket lovande resultat, men det finns en betydande misstanke att grundmaterialet är selekterat så att det är svårt att dra generella slutsatser, men resultaten är ändå väl så bra som de bästa i övriga världen<sup>3</sup>.



### Gemcitabin + S-1

I en retrospektiv serie av patienter med resektabla eller borderline pankreascancer opererade 2006–2018 gavs två cykler gemcitabin och S-1 från och med 2014. Sammanlagt fick 73 patienter neoadjuvantbehandling (32 med ”resektabel” och 41 med ”borderline” tumörer) medan 145 opererades utan förbehandling. Neoadjuvantbehandling gav en genomsnittlig 17 procents minskning av tumörvolymen och 36 procents minskning av CA 19–9. Resultaten var lika i båda grupperna. Förbehandlingen gav signifikant ökad R0-resektioner, bättre livskvalitet under efterföljande adjuvantbehandling och i borderline-gruppen var överlevnaden förlängd tillsammans med adjuvantbehandlingen. Trots gynnsamma data ansåg författarna att det behövdes starkare neoadjuvants.<sup>4</sup>

### Gemcitabin + S1 + leucovorin

I ett första steg undersöktes resultaten av kombinationen på 49 patienter med avancerad pankreascancer (19 lokalt avancerade och 30 metastaserande). Den mediana överlevnaden (*overall survival*) var 21 månader och överlevnad utan ytterligare symtom (*progression free survival*) var 11 månader. Grad 3 och 4 toxicitet uppträdde hos 22 procent avseende neutropeni och 14 procent stomatit.<sup>5</sup>

På basen av ovanstående gavs 23 patienter med borderline pankreascancer neoadjuvantbehandling med kombinationen. Resultaten bakades ihop med 14 neoadjuvantbehandlingar med gemcitabin + nab.paclitaxel. Resektion utfördes slutligen i 23 patienter varvid R0-resektion uppnåddes i alla utom 3. Fjorton av de resecerade patienterna fick dessutom adjuvantbehandling med gemcitabin eller S-1. Efter 15 månader hade 61 procent av patienterna fått recidiv; den recidivfria överlevnaden var 9 månader.<sup>6</sup>

### Radiotherapy + S-1

Mellan 2008 och 2018 gavs 50,4 Gy plus S-1 till 28 patienter av 118 möjliga som resecerades för pankreascancer. Det skedde ingen randomisering, men i efterhand tycks stagingen med exempelvis borderline-fall vara lika i båda grupperna. I neoadjuvantgruppen var 3-årsöverlevnaden 77 procent mot 54 procent för övriga, vilket var en signifikant skillnad.<sup>7</sup>

### Gemcitabine + Nab-paclitaxel

Av 69 patienter med borderline pankreascancer 2010–2017 fick 31, inte randomiserat, gemcitabin och Nab-paclitaxel preoperativt, medan de övriga 26 opererades utan förbehandling. Grupperna var i stort jämförbara. Av de 31 resecerades 27 slutligen och i alla fall som R0, mot 77 procent i den inte förbehandlade gruppen. Den mediana överlevnaden var 838 gentemot 373 dagar och symtomfri överlevnad 633 mot 170 dagar.<sup>8</sup>

### KOREA

#### Gemcitabin + radioterapi

I en av de första randomiserade studierna av neoadjuvantterapi vid *borderline resectable pancreatic cancer (BRPC)*, randomiserades 110 patienter till antingen kirurgi utan förbe-

handling eller gemcitabin plus 54 Gy extern strålning följt av kirurgi. Vid den första utvärderingen av tvåårsresultat 23 respektive 27 patienter randomiserade. Gruppen som fått neoadjuvantbehandling hade en medianöverlevnad på 21 månader mot 12 månader i gruppen som enbart fått kirurgi. Tvåårsöverlevnaden var 41 procent gentemot 26 procent och R0-resektionsfrekvensen 52 respektive 26 procent. Vid denna interimssamanlys avslutades den fortsatta rekryteringen till studien.<sup>9</sup>

### Gemcitabin gentemot FOLFIRINOX

110 patienter fick neoadjuvant terapi vid borderline pankreascancer 2010–2018. Trettiofem patienter fick 35 gemcitabin och 65 FOLFIRINOX, inte randomiserat. Tvåårsöverlevnaden var 70 procent med en medianöverlevnad på 35 månader. FOLFIRINOX-behandling gav 81 procents tvåårsöverlevnad mot 56 procent för gemcitabin, trots att frekvensen R0 var lika i grupperna. Gemcitabin och mikroskopisk venös invasion var negativa prognostiska faktorer för tvåårsöverlevnad.<sup>10</sup>

### KINA

#### Robotiserad CT-avläsning efter neoadjuvantbehandling

Sextioen patienter med pankreascancer genomgick CT före och efter neoadjuvantterapi. Man kunde där med avancerade avläsningsprogram med CT få goda korrelationer till histopatologiskt respons respektive storleksminskning och prognos efter operation.<sup>11</sup>

### SAMMANFATTNING

Teoretiskt är neoadjuvantbehandling vid pankreascancer, särskilt vid lokalt tveksamt resektabla fall, mycket tilltalande. Hittills finns bara en randomiserad studie redovisad<sup>9</sup> och då endast som delredovisning. Den visar en fördubbling av överlevnaden jämfört med gruppen utan neoadjuvant terapi. Detta är överlevnadstid i samma storleksordning som vid adjuvantterapi i stora och upprepade studier – men adjuvantbehandlingen har fördelen av att vara etablerad. Dessutom kan det diskuteras vilket cytostatika och om radioterapi skall användas och om neoadjuvant terapi skall följas av adjuvantbehandling.

Fortfarande finns således inte underlag för att rekommendera neoadjuvant terapi vid sannolikt resektabel exokrin pankreascancer utanför kontrollerade studier, men det finns tillräckligt mycket data för en försiktig optimism och nästan en skyldighet att ställa upp med de patienter som finns för att ingå i studier.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG



### REFERENSER

1. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, Mino-Kenudson M, Quadan M, Klaiher U, Weniger M, Hintz U, Warshaw AL, Hackert T, Lillemoe KD, Strobel O, Fernández-Del Castillo C. Better prediction of post-resection survival after neoadjuvant treatment (NAT) in pancreatic cancer: the PANAMA (PANcreatic cancer NeoAdjuvant Massachusetts)-score. *Pancreas* 2019; 48: 1438.

2. Maeda S, Chawla A, Yin L, Burkhart RA, Burns WR, He J, Cameron JL, Park EJ, Girgis MD, Wianberg ZA, Hines OJ, Fernández-Del Castillo C, Qadan M, Lillemoe KD, Ferrone CR, Wolfgang CL, Yu J, Donahue TR. The impact of treatment effect on survival is different in patients with pancreatic cancer who receive neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy. *Pancreas* 2019; 48: 1484.
3. Nakamura T, Kawakami H, Takahasi K, Kimura Y, Hayashi T, Ishiwatari H, Kotoya M, Goto T, Yamakita K, Sakuhara Y, Magushi H, Hirano S. A phase II trial of neoadjuvant S-1 therapy in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: HOPS-R01. *Pancreas* 2019; 48: 1496.
4. Aoki T, Mori S, Sakuraoaka Y, Suzuki T, Nishi Y, Arakawa T, Shimizu T, Tago K, Park KH, Harada N, Shiraki T, Iso Y, Kubota K. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy using gemcitabine and S-1 for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2019; 48: 1404.
5. Saito K, Isayama H, Nakai Y, Takahara N, Ishigaki K, Takeda T, Hakuta R, Saito T, Uchino R, Kishikawa T, Hamada T, Mizuno S, Sasaki T, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2019; 37: 338-44.
6. Saito K, Nakai Y, Arita J, Kazunaga I, Takahara N, Hasegawa K, Koike K. Pathological response and adjuvant chemotherapy are prognostic factors for relapse free survival after neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer with arterial involvement. *Pancreas* 2019; 48: 1513-4.
7. Miki A, Sakuma Y, Yoshida A, Sasanuma H, Endo K, Morishima K, Lefor AK, Kitayama J, Sata N. Clinical impact of preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2019; 48: 1490.
8. Miyasaki Y, Ohtsuka T, Kimura R, Moi Y, Nakata K, Nakamura M. Impact of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus Nab-paclitaxel on the treatment for borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2019; 48: 1492.
9. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, Oh DY, Chie EK, Lee JM, Heo JS, Park JO, Lim DH, Kim SH, Park SJ, Lee WJ, Koh YH, Park JS, Yoon DS, Lee IJ, Choi SH. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018; 268: 215-22.
10. Choi YJ, Kang JS, Byun Y, Kim HS, Han Y, Kim H, Kwon W, Jang JY. Clinical outcomes of the borderline resectable pancreatic cancer according to the neoadjuvant chemotherapy regimens: gemcitabine versus FOLFIRINOX. *Pancreas* 2019; 48: 1414.
11. Li X, Tang T, Liang T, Bai X. Pancreatic cancer: assessment of neoadjuvant chemotherapy outcome based on radiomics of pretreatment computed tomography. *Pancreas* 2019; 48: 1476.

# Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

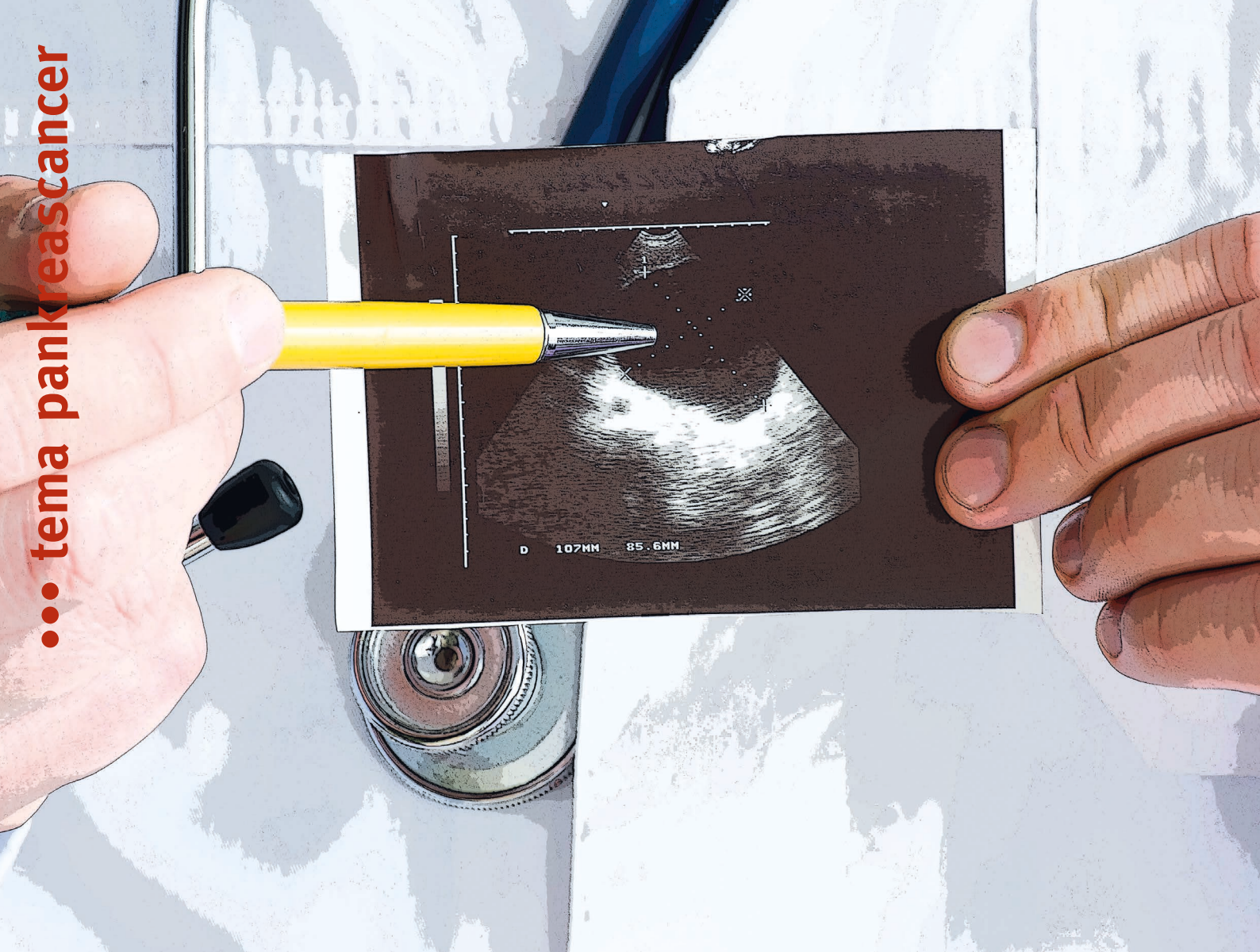
Även som APP

**Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)







# Forskning kring **IPMN** har lett till mycket ny kunskap

Cystor i pankreas var vid tiden före CT och ultraljud liktydigt med pseudocystor, det vill säga cystor i samband med akut eller kronisk pankreatit. Ju mer CT, ultraljud och MR utvecklats desto fler cystiska förändringar har påvisats och desto mer har de under senare år utfyllt de multidisciplinära tumörkonferenserna för pankreas – ibland i så hög grad att tid inte finns i tillräcklig grad för diskussion av de "verkliga" pankreascancerarna. Å andra sidan har forskningen kring de "nyttillkomna" mucinösa cystorna, huvudsakligen intraduktala papillära mucinösa neoplasier (IPMN) lett till mycket ny kunskap om exempelvis tumör-  
genes och tumörprogression.

ett oselektat material på Irland av patienter som genomgick CT med tunna snitt av buken utan att ha anamnes på eller symtom talande för pankreassjukdom visades vid eftergranskning 73 av 2 832 konsekutiva patienter – det vill säga 2,6 procent – ha cystiska pankreastumörer<sup>01</sup>. Med

en likartad metod undersöktes 2 803 holländska patienter (utan symtom på pankreassjukdom) med MR<sup>02</sup> varvid man fann cystiska pankreastumörer hos 66 (2,4 procent). Sammantaget finns det alltså data som talar för att en av 40 asymptomatiska vuxna har mucinösa pankreascystor – of-



tare och fler ju äldre personer man undersöker – varav huvudparten är IPMN. Även om endast en liten andel av dessa personer har eller kommer att få cancer utgående från en IPMN är det viktigt att alla som behandlar pankreascancer känner till tumörformen.

Trots att IPMN är så helt dominerande i pankreatologens vardag idag är den första vetenskapliga rapporten – vid bortseende från fallbeskrivningar – daterad så sent som 1992<sup>03</sup>. Det var japaner från Sendai som skrev om 12 fall av tumörer som utgick från pankreas huvudgång eller större sidogångar resulterande i dilaterade gångar fulla med slem och epitel som kunde gå över i cancer i ett dysplasi-cancermönster.

Samma grupp beskrev två år senare<sup>04</sup> med immunohistokemisk teknik den gradvisa övergången från normalt epitel via mild dysplasi till grav dysplasi talande för att de mucinösa cystorna kunde vara förstadium till cancer.

Det är naturligtvis inte sannolikt att IPMN är en helt ny sjukdom, utan snarare representerar en diagnos man tidigare inte kunnat särskilja från andra pankreassjukdomar. På Mayokliniken återundersöktes därför alla pankreascancerpreparat från 1960–1980. Man fann då 21 IPMN bland cirka 4 000 histologiska pankreasundersökningar: 4 adenom, 4 borderline-tumörer och 21 IPMN-cancer<sup>05</sup>.

#### DEFINITION OCH KLINIK VID IPMN

År 2004 redovisades den första större kliniska IPMN-studien<sup>06</sup> – inte oväntat från Japan. Samlingsmaterialet bestod av 1 379 patienter. Man fann att hög ålder, pankreassyntom, riklig slemsekretion, stor storlek på cystorna, lokalt förtjockade cystväggar, kraftig dilatation av pankreasgångar och cystor utgående från pankreas huvudgång gav indikation om malignitet. Femårsöverlevnaden var 100 procent vid adenom och minimala cancer men bara 38 procent vid invasiva cancer.

Samma år publicerades resultaten av en konsensuskonferens<sup>07</sup> med deltagande av alla de mest namnkunniga aktörerna om IPMN från USA, Europa och Japan. Där poängterades att IPMN kan vara ett viktigt förstadium till pankreascancer, och presenterades den första internationellt accepterade klassifikationen, fastslogs kriterier för diagnosen och rätades ut en rad tvetydigheter.

#### PROGNOS OCH PATOGENES

Nästa dokumenterade steg framåt kom 2011 då man relaterade den histopatologiska bilden till prognosen<sup>08</sup>. Man klassificerade 101 IPMN till intestinal typ, 139 till gastrisk, 24 till onkocytisk och 19 till pancreatobiliär typ. Typerna med bäst prognos var den gastriska (95 procents överlevnad vid 5 år efter resektion), intestinal typ (89 procent femårsöverlevnad) och onkocytisk (84 procent) medan den intestinala typen hade signifikant kortare postoperativ överlevnad (52 procent). Stadium hade fortfarande högst prognostiskt värde, men därefter kom morfologisk typ.

Samma år sekvenserades hela IPMN-exom<sup>09</sup> och visades att mutationer för GNAS var typiskt för IPMN: 41 procent av IPMN-tumörerna hade mutationen mot 0 procent hos ”vanlig” pankreascancer. De G-proteiner som kodades av

de muterade proteinerna påverkade de fosforylerade substraten till proteinokinaser ledande till förändring av cAMP. Senare kunde man finna att GNAS-mutationer kompletterades med tre andra, vilka var och en kunde relateras till tumörtyper och prognos.

Kunskapen om GNAS-mutationerna har lett till en djurmodell där kombinationen av muterat GNAS och muterat KRAS givit IPMN-liknande tumörer<sup>10</sup>. Det finns därför anledning att tro att även KRAS-mutationer är viktiga för IPMN-carcinogenesen.

Det är idag väl accepterat att IPMN har grunden i en systemsjukdom som åtminstone engagerar hela pankreas huvudgång. Det innebär att om en IPMN-cancer receseras genom en pankreatoduodenektomi måste man i princip vara beredd att följa upp patienten för all framtid eftersom det finns en signifikant risk för recidiv i den kvarvarande pankreasresten. Det kräver också kvalificerade kirurger eftersom reoperationer är än mer riskfyllda än primäroperationen, vilket innebär att indikationen måste vara stark för kirurgi<sup>11</sup>.

**Trots att IPMN är så helt dominerande i pankreatologens vardag idag är den första vetenskapliga rapporten – vid bortseende från fallbeskrivningar – daterad så sent som 1992.**

#### ÖVERSIKT VID SENASTE APA-MÖTET

Carlos Fernández-Del Castillo, den idag ledande pankreas kirurgen vid Massachusetts General Hospital, redovisade att under de senaste åren har publicerats cirka 200 vetenskapliga artiklar om IPMN per år. Han beskrev att idag är var tionde pankreasoperation vid hans sjukhus riktad mot en IPMN. Av de senaste 629 resektionerna utfördes 60 procent enligt Whipple, vilket lett till fistlar i 21 procent av fallen och med en postoperativ mortalitet på 1,9 procent. Detta får betecknas som en hög siffra med tanke på att endast 56 procent av de opererade hade invasiv cancer. Han pekade på de frågeställningar som var mest angelägna att få besvarade:

- Hur är naturalhistorien vid branch duct IPMN?
- Vilken andel av ”vanlig” pankreascancer uppstår från början i en IPMN?
- Hur vanligt är det att patienter med IPMN samtidigt har pankreascancer?
- Vilka genetiska förändringar är avgörande för cancerutvecklingen i IPMN?
- Måste man följa alla patienter med påvisade IPMN?
- Måste alla IPMN med hög risk för cancer opereras?



- Vilken roll spelar ålder och cyststorlek för uppföljningsbesluten?

En av de mest intressanta nyheterna Fernández-Del Castillo presenterade var att av IPMN <15 mm så minskade malignitetsrisken för vart ytterligare år – även om naturligtvis den kumulativa risken ökade. Sammantaget var den dock bara 0,2 procent efter 5 år, vilket innebär att man måste värdera kostnaderna för regelbunden uppföljning för dessa små IPMN.

#### LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

I ett material om 223 IPMN diagnostiserade 2004–2014 med initial storlek 13 + 6 mm (ingen större än 30 mm) med en median uppföljningstid på 104 månader (knappt 9 år) var den kumulerade risken för malignifiering 0,9 procent. Ingen av de cystiska förändringarna ökade mätbart (på CT) det första året. I de fall cystan var 20 mm eller mindre vid diagnosställandet tillkom inga indikationer för operation.

Det finns idag således mycket data talande för att man kan vara återhållsam med uppföljning av små IPMN utan malignitetstecken vid diagnostillfället, i synnerhet de första åren. Rent matematiskt måste man göra minst 2 500 CT-undersökningar för att hitta en IPMN med övergång i cancer, vilket motsvarar en kostnad på mellan 10 och 15 miljoner kronor i röntgenkostnader. Huruvida detta är dyrt eller inte kan diskuteras.

#### ÅTERFALL EFTER OPERATION AV IPMN

Från Japan (Hirono S, Wakayama) redovisades en multicenterstudie (11 kliniker) som opererat 1 074 patienter för IPMN 1996–2014 varav 155 (14 procent) hade fått återfall, antingen i den kvarvarande körteln eller extrapankreatiskt. Det rörde sig i grundmaterialet om branch-type i 47 procent av fallen och mixed type i 36 procent. De viktigaste riskfaktorerna för återfall var lokalisering av IPMN i svans eller kropp av pankreas, pankreasgång > 10 mm samt om PAD av den resece-erade delen visat invasiv cancer eller höggradig dysplasia. En tredjedel (34 procent) av de 70 med höggradig dysplasia fick sitt återfall i cancer minst 5 år efter primäroperationen. Intressant var att av de fall där man påvisade ett återfall i cancer opererades endast hälften, men medianöverlevnaden för den obehandlade gruppen var trots det flera år.

#### REFERENSER

01. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 802-7.

02. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, van Heel E, Klass G, Fockens P, Bruno MJ. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 806-11.

03. Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer* 1992; 70: 1505-13.

04. Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsuno S, Nagura H, Takahashi T. Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans. Classification based on morphometry and multivariate analysis and correlated with positive reactions of carcinoembryonic antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 227-34.

05. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMaggio EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? *Pancreas* 2003; 26: e55-8.

06. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, Sunamura M, Furukawa T, Yanagisawa A, Ariyama J, Takada T, Watanabe H, Suda K. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* 2004; 28: 241-6.

07. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-87.

08. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, Morohoshi T, Egawa S, Unno M, Takao S, Osako M, Yonezawa S, Mino-Kenudson M, Lauwers GY, Yamaguchi H, Ban S, Shimizu M. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 509-16.

09. Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida S, Hatori T, Yamamoto M, Shibata N, Shimizu K, Kamatani N, Shiratori K. Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Sci Rep* 2011; 1: 161.

10. Taki K, Ohmuraya M, Tanji E, Komatsu H, Hashimoto D, Semba K, Araki K, Kawaguchi Y, Baba H, Furukawa T. GNAS(R201H) and Kras(G12D) cooperate to promote murine pancreatic tumorigenesis recapitulating human intraductal papillary mucinous neoplasm. *Oncogene* 2016; 35: 2407-12.

11. Lim J, Allen PJ. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? *Updates Surg* 2019; 71: 209-16.

12. Ahn DW, Lee SH, Paik WH, Jeong JB, Ryu Kin YT. Optimal follow-up of incidental pancreatic cystic lesions: clinical outcome after long-term follow-up. *Pancreas* 2019; 48: 1401.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG





# LIVETS KRYMPANDE

**P**å film och TV är livets slut oftast dramatiskt och spektakulärt, och för många människor förefaller detta vara en verklighet: snabba dödsfall på akutmotagningar respektive efter en skottväxling eller ”vackra” där de sorgsna anhöriga står kring sängen och den döende säger några tankvärda ord innan han eller hon vänder sig om och tar sitt sista andetag.

Om det vore som ovanstående kanske många lättare skulle förlika sig med att det egna livet kommer att ta slut en gång, men eftersom det inte är så för exempelvis flertalet cancerpatienter kan det vara viktigt att visa fram en motbild. Den behöver inte vara mer skrämmande men den ger ett annat perspektiv och den ger en annan möjlighet för den

obotligt sjuke att förbereda sig. Låt oss kalla denna bild för det ”krympande livet” och se det ur den döendes synvinkel och med utgångspunkt från en cancersjukdom.

För en stor del av dem som drabbas av en cancersjukdom kommer beskedet efter någon tid av dåligt mående som föranlett läkarbesök och utredningar. De flesta har då haft en misstanke om att det kan ha varit något allvarligt fel och oroat sig för det. Trots det har livet gått vidare och den sjuke intalar sig på något sätt att detta tillstånd är en parentes i livet – det vill säga något med en början och något med ett slut. Ofta finns det visserligen en betydande rädsla för att det kan ”vara något farligt” men en ännu större förhoppning om att ”det kommer att ordna sig.”

När cancerbeskedet slutligen kommer reagerar de drabbade olika; intellektuellt betraktande, förnekande, ifrågasättande, passivt, hyperaktivt, undergivet, uppgivet, eller på annat sätt – men alla kommer vidare efter beskedet eftersom livet är så beskaffat. Och ... livet fortsätter i huvudsak så som det brukat förlöpa på något märkligt sätt. De flesta kommer faktiskt att leva som om sjukdomen vore som en parentes i livet, och att sjukdom och behandling bara är något tillfälligt.

Därför kommer nästa ”hårda” informationstillfälle att snarast bli ännu hårdare: ”Vi har uttömt behandlingsmöjligheterna vid denna form av cancer. Det finns inte mer botande terapier, men vi ska se till att hålla symtomen borta ...” Detta är ett värre besked än det första, för nu ser de cancersjuka så tydligt att livet bara har en kort sträcka kvar (även om också den tidens längd oftast överskattas). Beskedet har vanligen den sjuke anat redan innan det slutligen kom, men från att ha kunnat karaktäriseras som ett om blir det nu i stället frågan om ett *när*.

I denna fas skalas mycket av omgivningen bort. En del personer går aldrig mer till arbetet, hobbyn eller föreningslivet, några – färre – går dit för att säga adjö. Istället kommer livet att fokuseras på maken eller maken, syskonen, barnen och de närmsta vännerna. De ytliga vännerna – och nästan all annan ytlighet – blir ointressant, medan de små vardagligheterna i hemmet, kanske trädgården, sommarstugan eller liknande, ägnas den tid och kraft som finns.





# SLUT

Inte sällan upptäcker den cancerdrabbade små nära detaljer som kan ge glädje eller missnöje på ett sätt som tidigare varit ganska olikt personen ifråga.

I tiden som kommer därefter kommer de kroppsliga förhållandena att spela allt större roll. Även ”karlakarlar” och ”bestämda matronor” kommer att bekymra sig över vikt-nedgång, hosta, sömnsvårigheter, förstoppning och utseendeförändringar på ett sätt som vederbörande aldrig velat tala med andra om tidigare. Små symtomförändringar noteras och meddelas, och symtomlindrande mediciner blir viktiga – vare sig symtomen egentligen är svåra eller inte. Aptit, vikt och magtarmkanalens funktion visas mer intresse än någonsin förr. Vid denna tidpunkt försvinner oftast intresset för de människor som inte kommer till de sjuke; det finns föga intresse från patienten att själv söka upp någon. Kvar blir de allra närmaste, inkluderande de barn och barnbarn som kommer på besök.

I detta skede ser man också en annan aspekt av det krympande livet. Det borde ju finnas mycket tid för att läsa, se på TV och höra på radio – men intresset blir allt mindre. Först försvinner favoritlitteraturen, vare sig det rör sig om deckare, klassiska verk eller facklitteratur. Dagstidningen – i den mån den funnits i livet tidigare – blir oftast det sista som läses mer regelbundet. Nyheterna, även de i radio och TV, förlorar allt mer sin aktualitet, och inte ens favoritlagets resultat för den idrottsintresserade väcker så småningom några påtagliga känslor. Intresset för vad som händer andra försvinner.

Gradvis förloras initiativförmågan, och promenader runt bostaden och ut i trädgården är något som görs bara när vederbörande blir tillsagd. Visserligen kan du sjuke någon gång säga ”Det var skönt att komma ut” men i de flesta fall förefaller det kvitta. Utomstående kanske tänker sig att den cancersjuka ägnar mycket tid åt att tänka på sin förestående bortgång och kanske känner sig rädd för detta, men så tycks inte vara fallet. Det finns nästan ett ointresse för det också. För de som står närmast märks också ett påtagligt ointresse för dem – även den vanligen så närstående maken eller makan, barn och barnbarn ägnas bara uppmärksamhet och intresse under korta stunder. Den sjuke kanske lyssnar på

dem när de säger något eller berättar något längre, men motfrågorna blir allt färre.

Det som tar längre tid är livets basala delar som att klä på sig, tvätta sig, äta, dricka och att röra sig även korta sträckor. Åtandet blir ointressant eftersom den sjuke har slutat vara hungrig, och aldrig så läckra och tidigare älskade maträtter kan inte längre uppamma någon glädje. Trots vikt- och kraftförlust blir åtandet nästan en plåga för patienterna när de anhöriga vill truga dem att äta. Intresset för alkohol är sedan länge försvunnet, och inte ens extra goda viner och favoritwhiskyn lättar upp livet. Avföring och vattenkastning tillmås däremot intresse – kanske för att de är besvärligare nu än tidigare. De palliativa medicinerna efterfrågas som en del av den normala vardagen, men endast de som har svåra smärtor är riktigt nöjd med vad de får. Mest påtagligt är emellertid tröttheten och oviljan att företa sig någonting. Det slutar ofta med allt mer sängliggande med öppna eller slutna ögon. Frågar man vad den sjuke tänker på får man sällan något svar – kanske därför att det inte tänks ”aktivt” utan att tankarna får gå sin egen gång. Både kropp och själ är mer apatiska än oroliga och ledsna.

De anhöriga tillfrågas alltmer sällan hur de mår, och deras närvaro tycks efterfrågas mycket för att de behövs runt patienten rent fysiskt. Många har ju i detta skede hemsjukvårdare och det kan tyckas märkligt hur viktiga dessa blir för den sjuke – ibland efterfrågas de (vid förnamn) nästan mer än de anhöriga. Detta kan möjligen bero på att de anhöriga vill sin sjuke så väl och så mycket medan hemsjukvården mest gör det som måste göras men inte har tid med mera – den sjuke vill ha det lugnt och vara utan krav.

I tidningens dödsrunor står det ibland att den sjuke ”stilla somnade in”, vilket kan vara en bra beskrivning. Ännu riktigare är det vanligen att förklara att patienten gradvis försvann från livet – världen blev mindre och mindre, till slut blev den betydelselös och det som varit en människa upphörde att vara. Oftast lugnt och utan åthävor – medan vi andra blev kvar ...

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG